

ПРИМЕНЕНИЕ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Журавлёва Л.В.

Одной из причин смертности, связанной с сахарным диабетом (СД), являются заболевания печени. Если ранее неалкогольный стеатоз печени (НАСП) рассматривался как доброкачественный процесс, то в ходе последних исследований установлено, что данное заболевание приводит к циррозу печени, а в отдельных случаях – к развитию гепатоцеллюлярной карциномы, а также увеличивает сердечно-сосудистый риск у больных СД. В популяционном исследовании Verona Diabetes Study (2005) установлено, что цирроз печени находится на 4 месте среди причин летальных исходов у больных СД (4,4% от количества смертей).

Соответственно Приказу №574 от 5.08.2009 МОЗ Украины лечение диабетического гепатоза предусматривает использование гепатопротекторов. Поэтому для диабетологической службы крайне важен оптимальный выбор гепатопротекторов с благоприятным влиянием на углеводный и липидный баланс, нейропротекторным и ангиопротекторным действием. Таким набором поливалентных фармакологических эфферов отличаются препараты альфа-липоевой кислоты (АЛК).

В 1948 г. бактериологом Irwin Clude Gunsalus во время исследования аэробных бактерий было отмечено прекращение их роста при отсутствии некоего соединения, которое вначале получило название пируватоксидантного фактора. Позднее, в 1951 году американский биохимик Lester Reed с группой ученых выделил в кристаллическом виде из экстракта говяжьей печени данное соединение, которое получило название α -липоевая кислота (АЛК), или тиоктовая кислота, или 1,2-дителиолан-3-валериановая кислота, витамин N. Химическая структура АЛК была расшифрована в 1952 году. Первые сообщения о терапевтическом применении АЛК относятся к 1955 году и принадлежат Colaruasso и Rausch. Авторы отмечали положительный эффект препарата в лечении заболеваний печени, печеночной комы, некоторых интоксикаций. Во второй половине XX века были синтезированы и всесторонне исследованы различные препараты АЛК. С конца 60-х годов АЛК широко применялась при хроническом гепатите и циррозе печени.

АЛК является неотъемлемой частью клеток организма, высвобождающих энергию аэробным путем. АЛК – эндогенный тиол, содержится в клетках бактерий, растений и млекопитающих.

АЛК определяется в различных органах, но в наибольшем количестве – в печени, почках и миокарде. У человека содержание АЛК составляет около 50 нг/мл. Экзогенная АЛК поступает в организм в основном с мясной пищей.

На всасывание АЛК в стенке кишечника значительную роль оказывает состав рациона питания. Определена зависимость между количеством потребляемых углеводов и количеством всосавшейся АЛК. Чем больше

углеводов в структуре каждодневного питания, тем меньше усвоение жирорастворимых витаминов, в особенности АЛК. Углеводы выступают в роли своеобразной губки, которая «впитывает» активные соединения и в неизменном виде выводит из организма.

АЛК легко всасывается в кишечнике благодаря наличию желчи. В крови она переносится специальными веществами – хиломикронами. Накапливается АЛК в клетках печени, сердца и почек. Продукты распада АЛК и выводятся почками или кишечником в неизменном виде. Некоторые микроорганизмы, заселяющие кишечник человека, способны образовывать незначительную часть АЛК.

АЛК встречается практически во всех продуктах питания. Наибольшее содержание АЛК в говяжьем мясе (особенно печени), молоке, рисе и капусте, зелени. В меньших количествах присутствует АЛК в дрожжах, овощах (кроме капусты), бобах, фруктах.

Суточная потребность в АЛК по разным источникам составляет от 0,5 до 30 мг. Детям в среднем нужно принимать 13-25 мг АЛК ежедневно. Суточная потребность в АЛК у беременных и кормящих женщин увеличивается до 75 мг.

Физиологическое действие АЛК многообразно, что в первую очередь связано с ее центральной ролью в дегидрогеназных комплексах, прямо или косвенно влияющих на многие стороны обмена веществ.

АЛК отличается выраженной поливалентностью метаболических эффектов.

Гипогликемический	Усиливает взаимодействие инсулина и рецепторов, повышает активность глюкозных транспортеров. Тормозит процессы глюконеогенеза и кетогенеза
Гиполипидемический	Уменьшает образование холестерина. Подавляет процессы липолиза и при его применении высвобождение жирных кислот из жировой ткани снижается на 50%
Детоксицирующий	В редуцируемой форме связывает ионы тяжелых металлов своими свободными сульфгидрильными группами
Иммунотропный	Способствует нормализации клеточного иммунитета, увеличивая недостаточное содержание всех субпопуляций Т-лимфоцитов
Нейропротективный	Повышает скорость проведения нервного импульса. Нормализует уровень глутатиона в нервах. Стимулирует рост аксонов и новых нервных волокон
Энергетический	Способствует стимуляции захвата и утилизации глюкозы в мышечной ткани независимо от действия инсулина, увеличивает содержание макроэргов в тканях

АЛК имеет большое значение в процессах энергогенеза в организме, поскольку является кофактором окислительного декарбоксилирования альфа-кетокислот (пировиноградной, альфа-кетоглутаровой и разветвленных альфа-кетокислот), которое происходит в матриксе митохондрий.

АЛК является коферментом, входит в состав ферментов группы кокарбоксилазы, участвует в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот, регулирует процесс образования энергии в клетке и является незаменимым компонентом реакций углеводного и липидного обмена, метаболизма холестерина.

АЛК играет роль коэнзима в ферментном комплексе пируватдегидрогеназы, активирует пируватдегидрогеназу и подавляет пируваткарбоксилазу, облегчает преобразование молочной кислоты в пировиноградную с последующим ее окислительным декарбоксилированием, способствует ликвидации метаболического ацидоза.

АЛК имеет положительное липотропное действие, ускоряет окисление жирных кислот. АЛК облегчает перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля до матрикса митохондрий для дальнейшего окисления, повышает образование коэнзима Q.

АЛК способствует восстановлению чувствительности инсулиновых рецепторов. Окислительный стресс у больных СД снижает скорость трансмембранного переноса глюкозы. АЛК повышает скорость трансмембранного переноса глюкозы до уровня 88% от нормальных значений. Кроме того, АЛК усиливает сигнальный эффект инсулина на трансмембранный транспорт глюкозы: способствует экспрессии и транспортеров глюкозы ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4. АЛК широко используется в клинической практике для лечения больных СД, снижает гликозилирование белков и таким образом способствует профилактике сосудистых осложнений СД.

АЛК предохраняет клетки от энергетического «голода», обеспечивая, как и инсулин, усвоение глюкозы клетками. Непосредственно участвует в обеспечении энергией мозга и скелетных мышц. Широко используется АЛК в европейской медицине при лечении СД и для уменьшения дозировок инсулина.

Лечение АЛК в дозе 600 мг 2 раза в день в течение 4 недель больных СД2 типа с нормальной или повышенной массой тела вызывает достоверное снижение уровня молочной кислоты в сыворотке крови после нагрузки глюкозой вследствие повышения эффективности усвоения глюкозы.

Назначение больным СД препаратов АЛК уменьшает степень выраженности повышения содержания лактата и пирувата в сыворотке крови, развивающегося на фоне гипергликемических состояний.

АЛК является мощным природным антиоксидантом, она «инактивирует» все известные свободные радикалы (в частности, пероксид водорода, синглетный кислород, гипохлорную кислоту и т. д.).

АЛК является идеальным антиоксидантом, поскольку она действует как водо-, так и жирорастворимое соединение, на клеточной мембране и в цитоплазме. АЛК является высокоактивным антиоксидантом - антиоксидантный эффект АЛК обусловлен наличием в ее молекуле двух тиоловых групп и способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо, предотвращая его участия в перекисном окислении липидов (ПОЛ).

АЛК, являясь жирорастворимым соединением, лучше всего взаимодействует с жироподобными веществами - с витаминами E, F, D. АЛК также защищает от окисления и аскорбиновую кислоту, способствуя более длительному сохранению витамина C в организме.

АЛК называют «универсальным антиоксидантом» - АЛК не только имеет собственный антиоксидантный потенциал, но и обеспечивает поддержку работы других антиоксидантных систем в организме, особенно системы гутатиона и убихинона. АЛК в организме образует динамическую окислительно-восстановительную систему, которая участвует в переносе ацильных групп в составе многокомпонентных ферментных систем. При химическом восстановлении АЛК образуется дигидролипоевая кислота. Система альфа-липоевая кислота/дигидролипоевая кислота имеет низкий редокс-потенциал и способна переводить в активную форму другие антиоксидантные защитные системы, такие как глутатионовая, цистеиновая и витаминная.

Антиокислительный потенциал АЛК способствует более эффективной репарации молекул ДНК после повреждения вследствие «окислительного стресса». В эксперименте введение АЛК в культуру клеток, подвергающихся токсическому воздействию туморнекротического фактора, предотвращает повреждение митохондрий, активацию сериновых протеаз, высвобождение цитохрома C и гибели клеток по средством восстановления запасов глутатиона.

АЛК относится к разряду адаптогенов, позволяет уменьшать системные проявления стресса, обусловленные активацией процессов ПОЛ.

АЛК является нейротропным препаратом, влияет положительно на состояние автономной нервной системы, значительно уменьшает выраженность клинической симптоматики диабетической полинейропатии, способствует повышению захвата глюкозы периферическими нервами, улучшает их функцию.

Высокая эффективность и хорошая переносимость АЛК при диабетической полиневропатии уже давно подтверждены клиническими рандомизированными, плацебо-контролируемыми исследованиями. По результатам исследования ALADIN-1, доза 600мг АЛК была признана лучшей по соотношению польза/риск: частота побочных эффектов соответствовала уровню плацебо, а эффективность почти равна дозе 1200мг.

Результаты исследования SYDNEY показали: 3-недельный курс внутривенной терапии 600 мг АЛК в сутки в течение 5 дней в неделю

улучшает симптомы, связанные с диабетической невропатией и невропатический дефицит в клинически значимом масштабе.

В рамках исследования SYDNEY-2 было установлено: доза 600мг АЛК эффективна и при пероральном приеме. Использование приема *per os* 600 мг АЛК в виде формулы с высокой степенью резорбции HR (High Release) является эффективной и хорошо переносится больными. Дозировка 600 мг в сутки при пероральном приеме в течение 5 недель оказалось столь же эффективной при лечении симптоматической диабетической невропатии, как и более высокие дозировки АЛК - 1200 и 1800 мг. Авторы исследования делают вывод: *per os* доза 600мг АЛК имеет наилучшее соотношение «польза /риск».

Данные исследования NATHAN продемонстрировали, что долгосрочная в течение 4-х лет пероральная терапия АЛК в дозе 600мг в сутки способна уменьшить невропатический дефицит и предупредить прогрессирование нейропатии.

Исследование AND («Arbeitskreis Niedergelassener Diabetologen») подтверждает наилучшее соотношение цена/польза для АЛК. В ретроспективном исследовании приняли участие 443 пациента с болевой диабетической полиневропатией. Они получали лечение АЛК (600 мг/сутки орально), 75% ответили на лечение в течение 3 первых недель в виде уменьшения неврологических симптомов и невропатического дефицита. В группе пациентов, прекративших терапию АЛК в течение первых двух недель, было отмечено восстановление невропатической симптоматики. Это подтверждает предположение, что терапия АЛК должна проводиться длительно - в том числе и в периоды отсутствия неврологической симптоматики.

АЛК имеет гепатопротекторное действие, способствует накоплению гликогена в гепатоцитах.

АЛК осуществляет детоксикацию, выполняет роль антидота при отравлении солями ртути, свинцом, высокими дозами антибиотиков. Механизм данного эффекта заключается в восстановлении внутриклеточного запаса тиолов путем увеличения пула восстановленного глутатиона.

АЛК подавляет синтез гепатоцитами оксида азота (NO) в условиях токсических и инфекционных поражений печени, тогда как другие антиоксиданты, которые имеют тиоловые группы (глутатион, N-ацетилцистеин), усиливают образование оксида азота. Тройной антиоксидантный комплекс (АЛК, селен, силимарин) - эффективный метод лечения вирусного гепатита С: подавляет воспалительно-некротическую реакцию, тормозит развитие фиброза, снижает риск злокачественной трансформации гепатоцитов.

Положительное липотропное действие АЛК основано на активации образования коэнзима А с последующим облегчением переноса ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий и их окислении. Это сопровождается уменьшением выраженности жировой дистрофии

гепатоцитов, активизацией метаболической функции печени и желчеотделения, снижением синтеза холестерина и снижением содержания липидов в плазме крови.

АЛК широко применяется в гастроэнтерологии для лечения заболеваний печени: неалкогольного стеатогепатита, вирусного гепатита, цирроза печени. АЛК нормализует обменные процессы и восстанавливает окислительно-восстановительное равновесие в клетках печени, и этим снижает повреждающее действие токсических веществ на печень.

Основными биологическими свойствами АЛК, обуславливающими ее применение в гепатологии являются:

- декарбоксилирование α -кето-кислот (энергообеспечение клетки и профилактика развития кетоацидоза);
- снижение концентрации жирных кислот, общего холестерина и его эфиров в плазме и гепатоцитах;
- повышение окисления жирных кислот и ацетата (предупреждение развития стеатозагепатоцитов);
- антиоксидантный эффект (связывание свободных радикалов, свободного тканевого железа, восстановление глутатиона);
- подавление синтеза оксида азота гепатоцитами (профилактика и купирование реологических расстройств и сосудистых нарушений);
- радиопротективное действие;
- повышение содержания детоксицирующих субстанций в гепатоците (глутатион, цистеин и др.);
- восстановление структур и функций мембран гепатоцитов;
- увеличение содержания гликогена в гепатоцитах;
- противовоспалительный эффект (снижение продукции провоспалительных цитокинов;
- антифибротический эффект;
- желчегонный эффект.

С конца 60-х гг. АЛК широко применялась при хроническом гепатите и циррозе печени (А.С. Логинов, С.Д. Подымова). В большинстве наблюдений заметно улучшалось общее состояние, исчезали явления интоксикации, боли в правом подреберье, появлялась бодрость, уменьшались размеры печени. При функциональном исследовании отмечено снижение уровня билирубина, холестерина сыворотки крови.

АЛК несколько десятилетий применяется при хронических заболеваниях печени как препарат, обладающий гепатопротективным эффектом, заметно улучшающим ее функциональное состояние.

Основные компоненты гепатоцеллюлярных липидов представлены триглицеридами, субстратами для синтеза которых являются жирные кислоты и глицерофосфат. Жирные кислоты поступают в гепатоцит из нескольких источников. Коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, образующиеся из пищевого жира и в результате липолиза жировой ткани,

доставляются в гепатоцит в связанной с альбуминами форме, а длинноцепочечные – в составе хиломикронов.

Печеночная клетка способна и самостоятельно синтезировать жирные кислоты из ацетилкоэнзима А, особенно при избытке последнего. Источниками глицерофосфата в гепатоците являются: а) глицерин, образующийся при гидролизе липидов; б) глюкоза, которая в ходе гликолиза превращается в фосфатидную кислоту, запуская реакцию синтеза триглицеридов. Таким образом, продукция триглицеридов в гепатоците находится в прямой зависимости от содержания в нем жирных кислот, ацетилкоэнзима А и глюкозы.

Транспорт триглицеридов из клетки осуществляется в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП). Конъюгация триглицеридов с апопротеинами происходит на поверхностных мембранах эндоплазматического ретикулума с участием ряда ферментов. ЛОНП, которые секретируются из гепатоцита, под влиянием липопротеидной липазы крови расщепляются до липопротеидов низкой плотности и жирных кислот.

Печень является центральным органом, обеспечивает нормальное течение метаболических процессов в организме. Широко известен классический эксперимент: после тотальной гепатэктомии собаки быстро погибали от гипогликемического шока. В физиологических условиях инсулин, только что образовавшийся в поджелудочной железе, по системе портальных вен поступает в печень, где 50% от его общего количества связывается гепатоцитами и используется ими.

Печень наряду со скелетными мышцами и жировой клетчаткой, является основным потребителем инсулина. Инсулин необходим для реализации многочисленных анаболических процессов в печени. В системе "инсулин - печень" существует и обратная связь: печень участвует в регуляции активности инсулина, что имеет большое значение в патогенезе СД.

Распространенность поражений печени при СД достаточно велика: диабетические гепатопатии встречаются в 24-88% больных. Диабетические гепатопатии отмечаются субклиническим течением - лишь 4,1-7,5% больных имеют типичные для поражения печени жалобы - боли в области печени, диспепсические явления, субиктеричность слизистых оболочек. У 60% больных диагноз устанавливается с помощью инструментальных исследований и биопсии.

Печень играет ключевую роль в обмене углеводов. В ней происходит основной процесс, обеспечивающий гомеостаз глюкозы - синтез и распад эндогенного полимера глюкозы гликогена. Печень обеспечивает основные процессы глюконеогенеза (образования эндогенной глюкозы из аминокислот и молочной кислоты), включение важнейших моносахаридов (галактозы, фруктозы) до метаболических циклов. При некомпенсированном СД наблюдается парадоксальное неконтролируемое увеличение продукции

эндогенной глюкозы печенью: на фоне дефицита инсулина, несмотря на значительную гипергликемию, в печени происходит активация процессов гликогенолиза и глюконеогенеза. Причиной данного феномена может быть уменьшение оптимальных значений соотношения инсулин/глюкагон и стимулирующее действие на глюконеогенез избытка свободных жирных кислот.

Поскольку не вполне выясненным остаётся вопрос патогенеза поражений гепатобилиарной системы при СД 1-го типа (СД-1), открытыми являются и вопросы терапии и профилактики этих поражений. Гепатологи применяют для лечения жировой дистрофии печени препараты эссенциальных фосфолипидов, препараты урсодезоксихолевой кислоты. Обязательным компонентом терапии жировой дистрофии печени является гепатопротекторы и антиоксиданты.

Целью собственного исследования являлось определение эффективности препарата АЛК (Диалипон®, Фармак) в лечении неалкогольного стеатоза печени (НАСП) у больных СД-1 и выяснения влияния препарата на показатели метаболизма, клинический статус и качество жизни больных. В группу обследованных включали больных СД-1 с НАСП молодого и среднего возраста (соответственно классификации ВОЗ), которые находились на лечении в эндокринологическом отделении областной клинической больницы города Харькова. Обследованные больные не имели сопутствующих нефропатий, ожирения и алкоголизма. Всего было обследовано 64 больных СД-1 и 18 здоровых лиц.

Больные СД-1 с НАСП были разделены на две репрезентативные группы. Пациенты группы А получали общепринятую терапию (интенсивная инсулинотерапия с использованием высокоочищенных полусинтетических инсулинов, диетотерапия с подсчетом хлебных единиц, дезагреганты, ангиопротекторы). Пациенты группы В, кроме указанных препаратов, дополнительно получали препарат АЛК (Диалипон®, Фармак) по 600мг на 200мл изотонического раствора хлорида натрия внутривенно капельно ежедневно в течение 20 дней.

Комплекс обследований включал эхосонографию печени и желчного пузыря, многометное дуоденальное зондирование с биохимическим исследованием желчи, биохимические исследования сыворотки крови, иммунологические тесты (IgA, IgM, IgG, CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD22 +), цитокины (интерлейкин-1 β и туморнекротический фактор- α (ТНФ- α)). Для определения интегрального показателя «качество жизни» проводили анкетирование больных с использованием SF-36 с последующим подсчетом баллов. Все параметры исследовались в динамике лечения в течение 20 суток.

При анализе клинических показателей было выявлено, что у пациентов группы А по завершении лечения сохранялись остаточные явления: признаки болевого и диспепсического синдрома, увеличение размеров печени. У некоторых пациентов группы А также не удалось достичь оптимальной

компенсации метаболических нарушений: сохранялись случаи неспровоцированных гипогликемий и эпизоды кетоацидоза, неизменной оставалась удельная потребность в инсулине.

Лечение с применением АЛК вызывает более выраженный клинический эффект: полностью устраняются признаки болевого, диспепсического и астенического синдрома, нормализуются размеры печени и ее ультразвуковая структура. Следует отметить положительное влияние гепатотропного лечения на течение СД-1: у больных подгруппы В удалось ликвидировать частые неспровоцированные гипогликемии и эпизоды кетоацидоза, уменьшилась удельная потребность в инсулине и амплитуда суточных колебаний уровня глюкозы крови. Достоверно повышался показатель «качества жизни».

Показатели углеводного баланса у больных подгруппы В были лучше, чем в подгруппе А: уменьшалась амплитуда суточных колебаний уровня гликемии, снижался уровень гликозилированного гемоглобина HbA1c. АЛК имеет выраженное липотропное действие: уровень холестерина и β -липопротеидов в подгруппе В по завершении лечения был ниже, чем в подгруппе А. Предложенный вариант лечения НАСП эффективно воздействовал на показатели ПОЛ - снижался уровень малонового диальдегида (МДА), увеличивалась активность ферментов с антиоксидантными свойствами: каталазы и церулоплазмина.

АЛК способствует улучшению показателей белкового баланса у пациентов подгруппы В: наблюдалось повышение уровня альбуминов крови, устранялись признаки коагулопатии, нормализовались показатели протромбинового индекса и фибриногена плазмы, улучшались показатели иммунного статуса и цитокинового баланса.

АЛК уменьшает выраженность приобретенной инсулинорезистентности у пациентов с СД-1 и устраняет гиперкортизолемию, что свидетельствует об устранении стрессовых метаболических нарушений (гипергликемии, гиперлипопероксидации).

Целью следующего собственного исследования было изучение влияния АЛК на формирование диабетической нефропатии у больных СД-1. Терапия с использованием АЛК позволяет корректировать систолическое артериальное давление (САД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) как днем, так и ночью, у абсолютного большинства пациентов восстанавливался оптимальный циркадный ритм "dipper". Комплексное лечение с АЛК более эффективно, чем изолированное применение ингибиторов АПФ влияет на циркадные ритмы АД. Коррекция обоих компонентов (САД и ЧСС) устраняет чрезмерную гемодинамическую нагрузку ночью.

У пациентов, получавших АЛК (Диалипон, Фармак), в результате лечения были достигнуты достоверно лучшие показатели компенсации углеводного баланса – и показатели долгосрочной компенсации HbA1c, и показатели текущего состояния компенсации (ГКП, ГКА). АЛК в сочетании с антагонистами АПФ имеет выраженное липотропное действие, достаточное

для устранения дислипидемии, что наблюдается у больных СД-1 с диабетической нефропатией-III.

Нефропротекторное действие Диалипона проявлялось снижением микроальбуминурии (МАУ) до контрольного уровня, достоверным снижением скорости клубочковой фильтрации, что может быть результатом уменьшения гемодинамической нагрузки на почки и более жесткой компенсации углеводного баланса, что также уменьшает адаптационную гиперфункцию почек, направленную на выведение избытка глюкозы.

АЛК эффективно влияет на показатели ПОЛ - снижается уровень МДА, корректируется активность ферментов с антиоксидантными свойствами каталазы и церулоплазмينا. Коррекция липидного обмена, показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты способствует улучшению показателей системы свертывания крови – нормализовались показатели протромбинового индекса и фибриногена плазмы.

Таким образом, дополнительное включение в комплексную терапию препарата Диалипон® (курс лечения 20 дней) повышает эффективность лечения СД-1 с начальными стадиями диабетической нефропатии. Применение Диалипона в комплексе с ингибиторами АПФ обеспечивает функциональную разгрузку почек, предотвращает дальнейшее прогрессирование диабетической нефропатии.

Риск развития НАСП в большей степени коррелирует с избыточной массой тела, чем с употреблением этанола. Особое клиническое значение имеют наличие абдоминального ожирения у пациентов с НАСП. При значительном увеличении массы жировой ткани развивается каскад реакций, приводящих к инсулинорезистентности. Жировая ткань является основным источником целого ряда биологически активных веществ, к числу которых относятся: TNF- α - ключевой медиатор инсулинорезистентности, вызывающий фосфорилирование субстрата-1 инсулинового рецептора; резистин — другой медиатор инсулинорезистентности; адипонектин — антагонист резистина; лептин — активатор β -окисления жирных кислот и др. Среди многочисленных потенциальных медиаторов инсулинорезистентности, особую роль играют свободные жирные кислоты (СЖК).

Инсулинорезистентность (ИР) - основное метаболическое нарушение, лежащее в основе НАСП. При ее развитии в первую очередь нарушается баланс глюкозо-жирнокислотного цикла Рендла. Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к выделению большого количества СЖК, преимущественно в портальную циркуляцию и печень. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие инсулинорезистентности на этом уровне, снижение экстракции инсулина печенью и развитие системной гиперинсулинемии. В свою очередь, гиперинсулинемия путем нарушения ауторегуляции инсулиновых рецепторов усиливает периферическую инсулинорезистентность. СЖК также подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя

увеличению продукции глюкозы печенью. В мышечной ткани, согласно гипотезе Рендла, СЖК, конкурируя с глюкозой, препятствуют утилизации глюкозы миоцитами, что также способствует развитию гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии.

СЖК обладают как прямой (детергентный эффект, генотоксичность), так и опосредованной продуктами ПОЛ токсичностью, приводящей к ингибированию K^+/Na^+ -АТФазы, угнетению гликолиза, разобщению окислительного фосфорилирования. При нарушении механизмов защиты от СЖК-опосредованной токсичности (связывающие белки, митохондриальное бета-окисление, антиоксиданты, альтернативные пути метаболизма СЖК в пероксисомах и микросомах) происходит прямое или индуцированное окислительным стрессом повреждение митохондрий и апоптоз или некроз гепатоцитов.

Окислительный стресс, в свою очередь, индуцирует воспаление через синтез молекул клеточной адгезии, цитокинов и хемокинов. Активированные местные воспалительные клетки продуцируют реактивный кислород, оксид азота, цитокины и эйкозаноиды. Развивается цитолиз, также опосредованный ТНФ- α . Гепатоциты с признаками стеатоза сами могут продуцировать прооксиданты. Это обусловлено активизацией CYP2E1- и CYP4A-зависимого окисления избытка СЖК, приводящей к избыточному образованию реактивного кислорода (побочный продукт окисления) и формированию пула дикарбоксильных кислот, являющихся субстратом для β -окисления.

Таким образом, воспаление становится дополнительным источником прооксидантов в печени. Этим обеспечивается каскад реакций, приводящих к формированию стеатогепатита. Взаимодействие окислительного стресса и цитокинов влечет за собой нарушение функционирования звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия «фиброгенез/фибролиз» с активацией фиброгенеза. С клинической точки зрения, это может стать причиной формирования цирроза печени.

Предполагается, что улучшение чувствительности к инсулину и уменьшение хронической гиперинсулинемии у лиц без клинических проявлений МС и НАСП способны предотвратить клиническую манифестацию, а при развившихся клинических проявлениях — снизить тяжесть их течения. Снижение массы тела на 10–15 % от исходной сопровождается уменьшением массы висцеральной жировой ткани. Это, как правило, приводит к улучшению чувствительности к инсулину, уменьшению системной гиперинсулинемии, улучшению показателей липидного и углеводного обменов, снижению артериального давления.

АЛК участвует в процессах окисления СЖК в митохондриях, что, помимо энергообеспечения клетки, уменьшает содержание в ней субстратов для синтеза триглицеридов и тем самым предупреждает развитие жировой дистрофии печени. Было показано, что АЛК снижает накопление липидов в скелетных мышцах путем активации

аденозинмонофосфатпротеинкиназы (АМПК). АЛК уменьшает стеатоз печени и экспрессию регуляторно связывающего стеролпротеина-1с (SREBP-1с), повышает фосфорилирование АМПК в печени и культуре печеночных клеток, ингибирует ДНК-связанную активность и транскрипционную активность протеина-1 и печеночного X-рецептора. Таким образом, АЛК предотвращает развитие и уменьшает проявления жировой болезни печени у больных с инсулинорезистентностью.

Важным звеном формирования метаболического синдрома является нарушение функциональной активности рецепторов α и γ PPAR α/γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor), активируемых пролифератором пероксисом. Физиологическая роль этих рецепторов заключается в определении нормальной чувствительности тканей к инсулину. Наибольшее число рецепторов PPAR γ отмечается в жировой ткани, в меньшей степени они присутствуют в кишечнике, макрофагах. Рецепторы PPAR α сосредоточены преимущественно в печени и мышцах.

АЛК активирует рецепторы PPAR α и PPAR γ , что сопровождается снижением ИР благодаря участию целого ряда механизмов, важнейшими из которых являются:

- повышение окисления свободных жирных кислот в печени, что приводит к снижению их содержания в кровяном русле, а также уменьшению содержания триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности;
- формирование адипоцитов малых размеров, у которых способность к накоплению свободных жирных кислот превышает возможности крупных жировых клеток;
- снижение содержания свободных жирных кислот в кровяном русле путем активации их захвата и утилизации в адипоцитах;
- подавление эктопии жира в «тощие», безжировые ткани и органы: мышцы, сердце, печень, поджелудочную железу и др.;
- повышение уровня адипонектина, обладающего противодиабетическим и антиатерогенным эффектами;
- снижение содержания макрофагов в жировой ткани;
- активация транспортеров глюкозы ГЛЮТ-4.

В ряде экспериментальных работ отмечено, что АЛК может уменьшать массу тела путем активации термогенеза. В частности, как подтверждено с помощью непрямой калориметрии, при назначении АЛК у мышей регистрируется более высокий уровень энергозатрат; при этом содержание белков, разобщающих окислительное фосфорилирование, (UCP-1) в бурых адипоцитах существенно выше, чем в контрольной группе животных.

Одним из пусковых механизмов в инициации и развитии ИР при МС является окислительный стресс, который развивается как следствие нарушения баланса между прооксидантами и системой антиоксидантной защиты, включающей в себя ряд ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза и др.), белки (ферритин, трансферрин, альбумин и др.), низкомолекулярные антиоксиданты (витамин Е, убихинол, каротиноиды, витамин С и др.).

Ожирение, гипергликемия и дислипидемия способствуют снижению активности антиоксидантной системы с последующим чрезмерным образованием свободных радикалов (молекулярный кислород, перекись водорода и гидроксильный радикал). В липидном слое клеточных мембран свободные радикалы инициируют реакции цепного перекисного окисления липидов, что приводит к нарушению целостности мембран и гибели клетки. Под действием свободных радикалов происходит активация специфических провоспалительных киназ, нарушающих фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора-1, что блокирует проведение сигналов инсулина.

АЛК является двойным агонистом рецепторов PPAR α и PPAR γ и способна активировать гены-мишени данных рецепторов, а также индуцировать дифференциацию и созревание преадипоцитов клеток-предшественников.

Длительное кормление мышей богатой углеводами пищей приводит к развитию у них дислипидемии, ИР, гиперинсулинемии и АГ. Эти изменения связаны с уменьшением экспрессии рецепторов PPAR γ в гладкой мускулатуре аорты и миокарде. Применение АЛК восстанавливает экспрессию PPAR γ в указанных органах, а также препятствует возникновению АГ, ИР и избыточному образованию свободных радикалов.

Как следствие избыточного накопления липидов в «тощих» тканях, классическими проявлениями метаболического синдрома являются неалкогольный стеатогепатит, кардиомиопатия, стеатоз островковых клеток поджелудочной железы, гломерулосклероз. Накопление липидов в миокарде при метаболическом синдроме приводит к апоптозу кардиомиоцитов. У мышей с кардиомиодистрофией, обусловленной избыточным накоплением триглицеридов в сердечной мышце, на фоне применения АЛК отмечено снижение содержания липидов в миокарде и восстановление сердечной функции. Кроме того, под влиянием АЛК наблюдалось снижение триглицеридов плазмы, увеличение активности кофактора PPAR γ PGC-1 α в сердце.

Проблема терапии метаболического синдрома заключается в поиске оптимального препарата патогенетического действия, который не только справлялся бы с периферическими нарушениями (липотоксичность, метаболизм глюкозы и свободных жирных кислот), но и воздействовал на центральное звено метаболического синдрома – гипоталамус. Активно изучается использование АЛК как препарата, который может использоваться как для подавления аппетита, так и для уменьшения висцерального ожирения.

АЛК улучшает углеводный обмен за счет модуляции активности АМПК - фермента, являющегося важнейшим энергетическим сенсором клеток организма. Повышение активности АМПК под влиянием АЛК в периферических тканях приводит к усилению утилизации глюкозы в мышцах и подавлению ее продукции в печени. На уровне гипоталамуса АЛК блокирует активность АМПК, что сопровождается снижением массы тела у

экспериментальных животных. Кроме того, АЛК способствует усилению термогенеза, что ведет к уменьшению количества жировой ткани.

Механизм действия АЛК многогранен и включает в себя активацию рецепторов PPAR α/γ , что ведет к снижению липотоксичности тканей и улучшению липидного профиля.

АЛК, в отличие от большинства других препаратов для снижения массы тела, оказывает комплексное позитивное воздействие на симптомы метаболического синдрома как на центральном (гипоталамус), так и на периферическом (жировая ткань, мышцы, печень, почки и т.д.) уровнях.

Являясь «ловушкой свободных радикалов», АЛК защищает все органы и ткани от окислительного стресса. Как важное направление терапии метаболического синдрома можно рассматривать применение препаратов с антиоксидантной активностью, оправданно с точки зрения его. В основе адекватного и рационального применения препаратов АЛК для лечения метаболического синдрома лежат результаты многочисленных зарубежных исследований (ATADIN, ORPIP, NATHAN, DECAN, SYDNEY). Таким образом, применение АЛК у пациентов с метаболическим синдромом патогенетически обосновано, АЛК назначается внутрь за 30 мин до еды в дозе 300 мг 2 раза в сутки, продолжительность курсового лечения определяется индивидуально.

Патогенетическая терапия НАСП включает также лечение ИР и окислительного стресса. В клинических исследованиях показано, что на фоне приема метформина у больных НАСГ снижается уровень гипергликемии и повышается чувствительность к инсулину, уменьшается активность печеночных ферментов, выраженность жировой дистрофии, воспалительных изменений и фиброза. В настоящее время при лечении больных НАСГ рекомендуется применение метформина (в дозах 500—2000 мг/сут).

Целью собственного исследования было выяснение влияния длительной терапии Диалипоном и Диаформином на антропометрические и гормонально-метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2) мужчин среднего возраста с признаками метаболического синдрома. Было обследовано в условиях эндокринологического отделения ОКБ г. Харькова 44 больных СД-2 и ожирения с признаками метаболического синдрома по критериям IDF(2005) среднего возраста (45-59 лет). Обследованные больные имели артериальную гипертензию (АГ) 1-2 степени, избыточный вес или ожирение (индекс массы тела составлял $29,9 \pm 2,1 \text{ кг/м}^2$). Исключались больные с перенесенными ранее вирусными гепатитами, алкоголизмом, выраженными воспалительными процессами мочевыводящих путей и почек, тяжелыми ангиопатиями, органическими заболеваниями щитовидной железы. Контрольная группа составила 14 здоровых мужчин аналогичной возрастной категории. Ультразвуковое исследование почек, печени, щитовидной железы выполняли с помощью аппарата «Siemens S-450».

Группа А состояла из 22 пациентов, лечившихся таблетированными сахароснижающими препаратами и ингибиторами АПФ в индивидуально подобранной дозе, без пролонгированного назначения АЛК. Группа больных В состояла из 22 пациентов, отобранных слепым методом, в течение 12 недель принимали препарат АЛК(Диалипон®, Фармак) перорально в суточной дозе 600мг и метформин (Диаформин®, Фармак) в индивидуальной дозе от 500 до 1500 мг в сутки. Ингибиторы АПФ назначали в индивидуально подобранной дозе. По завершению 12-ти недель больные обеих групп проходили контрольное обследование.

Проводился мониторинг АД с помощью аппарата АВРМ-04 "Meditech" (Венгрия). Фиксировались значения систолического АД и диастолического АД. Критерий АГ для дневного времени: более 135/85 мм рт.ст. Критерий АГ для ночного времени: более 120/75 мм рт.ст. Определяли тип циркадной динамики АД у каждого пациента –dipper, non-dipper, night-peaker. Для диагностики диабетической вегетативной нейропатии применяли специальные вегетативные пробы. Для диагностики парасимпатической недостаточности выполняли пробу Вальсальвы и пробу с глубоким дыханием. Для диагностики симпатической недостаточности выполняли ортостатическую пробу.

У пациентов группы А удалось достичь полной коррекции систолического АД и ЧСС днем, но ночные значения данных показателей оставались повышенными. Традиционный вариант терапии без использования препаратов АЛК недостаточно влиял на восстановление оптимального циркадного ритма АД. Патологические варианты циркадного ритма АД "non-dipper" и "night-peaker" сохранились у большинства пациентов данной группы. Среди пациентов группы А сохранилось и увеличение ночью САД и ЧСС, что свидетельствует о избыточной гемодинамической нагрузке ночью на миокард и почки. У абсолютного большинства пациентов группы В восстановился оптимальный циркадный ритм "dipper". Терапия с использованием АЛК позволяет корректировать САД и ЧСС как днем, так и ночью.

У большинства пациентов группы А оставались патологические изменения в тестах, отражающих состояние парасимпатической иннервации (проба Вальсальвы и проба с глубоким дыханием). Лечение без использования Диалипона не корректировало явления парасимпатической недостаточности. У абсолютного большинства пациентов группы В восстанавливались нормальные показатели проб Вальсальвы и пробы с глубоким дыханием, что свидетельствует о положительном модулирующем влиянии комбинации лекарств на парасимпатический отдел вегетативной нервной системы.

У пациентов группы А сохранялись признаки вегетативной кардиальной нейропатии и вегетативной нейропатии мочевого пузыря. В группе В у большинства больных клинические симптомы вегетативной

кардиальной нейропатии и вегетативной нейропатии мочевого пузыря были устранены.

У пациентов группы А по завершении курса терапии сохранялись гипогликемии, эпизодические или систематические. Предложенный комплекс позволял устранить наличие гипогликемии у подавляющего большинства больных группы В. У пациентов группы В чаще, чем в группе А, уменьшалась клиническая выраженность периферических нейропатий и энцефалопатий. Полученные данные подтверждают выраженный нейротропный эффект препарата Диалипон®, что придает ему статус «золотого стандарта» в лечении диабетических нейропатий.

Таким образом, лечение с применением АЛК имеет многовекторное клиническое действие: корректирует ряд неврологических, вегетативных, гемодинамических параметров, имеет ряд органотропных протекторных эффектов (нейро-, нефро-, гепато-, ангиопротективный). Предложенный комплекс обеспечивал гипогликемизирующий эффект с уменьшением до оптимальных значений суточных колебаний гликемии. В группе В была устранена гиперлипидемия и дислипидемия: содержание липидных фракций (ТГ, ХС, ХСЛПНП, ХСЛПВП) достигало целевых для данного возраста значений.

В группе В снижались до физиологических значений показатели альбумина, микроальбуминурии (МАУ) и фибронектина, что подтверждает нефропротекторное действие пролонгированной терапии АЛК.

Предложенный терапевтический комплекс Диалипон® и Диаформин® обнаружил значительное антиоксидантное действие: уровень МДА и фермента с антиоксидантной активностью каталазы достигали контрольных значений.

Комплекс Диалипона и Диаформина влиял на показатели баланса гормонов: физиологических значений достигал уровень тиреотропного гормона, достоверно уменьшились, хотя и остались повышенными относительно контроля, показатели инсулинемии, показатель НОМА-IR и уровень кортизола.

Таким образом, лечение метформином на фоне пролонгированного перорального применения АЛК кроме гипогликемизирующего эффекта оказывает антиоксидантное, нейро-, нефро-, гепато-и ангиопротекторное действие, способствует улучшению гемодинамики, нормализует функциональное состояние щитовидной железы, уменьшает клинические и лабораторные проявления инсулинорезистентности и гиперкортизолемии.

В заключение, можно сказать, что анализ литературы и собственный клинический опыт свидетельствуют об огромном потенциале применения АЛК в диабетологии при хорошей переносимости и плеiotропности этой группы препаратов. Многонаправленность терапевтического действия АЛК делает возможным использование АЛК при лечении коморбидной патологии.